

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年10月18日 (18.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/76603 AI

- (51) 国際特許分類: A61K 31/4745, 47/04, 47/26, 9/19 // A61P 35/00, C07D 491/32
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/02962
- (42) 国際出願日: 2001年4月6日 (06.04.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-111919 2000年4月7日 (07.04.2000) JP  
特願2000-169082 2000年6月1日 (01.06.2000) JP
- (71) 出願人 (装置を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目1番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安藤秀一 (ANDO, Shuichi) [JP/JP]; 森田正典 (MORITA, Masami) [JP/JP]; 〒134-0081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP); お江修一 (SHIGUE, Shuichi) [JP/JP]; 〒569-0806 大阪府富雄市明田町四丁目38番 第一製薬株式会社 製剤技術研究所 大阪製剤技術センター内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 小栗昌平, 外(OGURI, Shuhei et al.); 〒107-6038 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル26階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, EG, GZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
—— 国際調査報告書  
—— 補正書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING CAMPTOTHECIN DERIVATIVE AND PH REGULATING AGENT

(54) 発明の名称: カンプトテシン誘導体およびpH調整物質を含有する医薬組成物

(57) Abstract: Preparations containing a hexacyclic camptothecin derivative, which is prepared by adding a cycle having a water-soluble group to camptothecin, and a pH regulating agent optionally together with a sugar or a sugar alcohol wherein the stability and dissolution properties of the hexacyclic camptothecin derivative can be secured.

(57) 要約:

本発明は、カンプトテシンに水溶性基を有する環を一つ付加した6環性のカンプトテシン誘導体にpH調整物質さらに必要に応じて糖または糖アルコールを加えたことにより、6環性のカンプトテシン誘導体の安定性および溶解性を確保した製剤を提供することができる。

WO 01/76603 AI

## 明細書

カンプトテシン誘導体およびpH調整物質を含有する医薬組成物

## 技術分野

本発明はカンプトテシン誘導体を含有する医薬組成物に関するものである。

## 背景技術

これまでに市販されているカンプトテシン系抗腫瘍剤は、オーバーキル滅菌法（121度、20分処理）により製造した水性注射剤であった。しかし、カンプトテシンに水溶性基を有する環を一つ付加した6環性のカンプトテシン誘導体に、同様なオーバーキル滅菌操作を行った場合、その誘導体が分解されることが明らかとなった。

本発明は、カンプトテシンに水溶性基を有する環を一つ付加した6環性のカンプトテシン誘導体の安定性および溶解性を確保した医薬組成物を提供するものである。

## 発明の開示

本発明者等は鋭意検討した結果、カンプトテシンに水溶性基を有する環を一つ付加した6環性カンプトテシン誘導体、特に、(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン（以下、化合物Aと表すこともある。）の安定性が、pH調整物質さらには必要に応じて糖および/または糖アルコールを加えた製剤化により、向上することを見出した。

すなわち、本発明は、カンプトテシン誘導体およびpH調整物質を含有する医薬組成物に関する。

さらに詳しくは、(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(

9 H, 15 H) ジオンまたはその塩、さらにこれらの水和物などが形成される場合はその溶媒和物および pH 調整物質を含有する医薬組成物に関する。

また、(9 S) - 1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H, 12 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 10, 13 (9 H, 15 H) ジオンまたはその塩および塩酸を含有する医薬組成物に関する。

さらに、(9 S) - 1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H, 12 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 10, 13 (9 H, 15 H) ジオンまたはその塩、pH 調整物質、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物に関する。

また、(9 S) - 1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H, 12 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 10, 13 (9 H, 15 H) ジオンまたはその塩、塩酸、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物に関する。

さらに、(9 S) - 1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H, 12 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 10, 13 (9 H, 15 H) ジオンまたはその塩、pH 調整物質、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上の糖およ

び／または糖アルコールを含有する医薬組成物であって、糖および／または糖アルコールの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンまたはその塩1重量部に対し15~80重量部である医薬組成物に関する。

また、(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンまたはその塩、pH調整物質、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる1種または2種以上の糖および／または糖アルコールを含有する医薬組成物であって、糖および／または糖アルコールの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンまたはその塩1重量部に対し25~75重量部である医薬組成物に関する。

さらに、(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンまたはその塩、塩酸、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる1種または2種以上の糖および／または糖アルコールを含有する医薬組成物であって、糖および／または糖アルコールの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',

、4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩 1 重量部に対し 15 ~ 80 重量部である医薬組成物に関する。

また、(9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩、塩酸、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物であって、糖および/または糖アルコールの配合量が (9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩 1 重量部に対し 25 ~ 75 重量部である医薬組成物に関する。

さらに、(9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物に関する。

また、(9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩 1 重量部に対し 15 ~ 80 重量部で

ある医薬組成物に関する。

さらに、(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオンまたはその塩 1重量部に対し25~75重量部である医薬組成物に関する。

また、(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物に関する。

さらに、(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩 1重量部に対し15~80重量部である医薬組成物に関する。

また、(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S)-1-アミノ-9-エチル

ルー5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩1重量部に対し25~75重量部である医薬組成物に関する。

さらに、(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩およびpH調整物質を含有する医薬組成物に関する。

また、(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩および塩酸を含有する医薬組成物に関する。

さらに、(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、pH調整物質、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる1種または2種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物に関する。

また、(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる1種または2種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物に関する。

さらに、(1S, 9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩、pH調整物質、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる1種または2種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物であって、糖および/または糖アルコールの配合量が(9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩1重量部に対し15~80重量部である医薬組成物に関する。

また、(1S, 9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩、pH調整物質、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる1種または2種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物であって、糖および/または糖アルコールの配合量が(9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩1重量部に対し25~75重量部である医薬組成物に関する。

さらに、(1S, 9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9



H, 15 H) —ジオンまたはその塩、塩酸、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる1種または2種以上の糖および／または糖アルコールを含有する医薬組成物であって、糖および／または糖アルコールの配合量が(9S) —1—アミノ—9—エチル—5—フルオロ—2, 3—ジヒドロ—9—ヒドロキシ—4—メチル—1H, 12H—ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2—b] キノリン—10, 13 (9H, 15H) —ジオンまたはその塩1重量部に対し15～80重量部である医薬組成物に関する。

また、(1S, 9S) —1—アミノ—9—エチル—5—フルオロ—2, 3—ジヒドロ—9—ヒドロキシ—4—メチル—1H, 12H—ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2—b] キノリン—10, 13 (9H, 15H) —ジオンまたはその塩、塩酸、および、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオースからなる群より選ばれる1種または2種以上の糖および／または糖アルコールを含有する医薬組成物であって、糖および／または糖アルコールの配合量が(9S) —1—アミノ—9—エチル—5—フルオロ—2, 3—ジヒドロ—9—ヒドロキシ—4—メチル—1H, 12H—ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2—b] キノリン—10, 13 (9H, 15H) —ジオンまたはその塩1重量部に対し25～75重量部である医薬組成物に関する。

さらに、(1S, 9S) —1—アミノ—9—エチル—5—フルオロ—2, 3—ジヒドロ—9—ヒドロキシ—4—メチル—1H, 12H—ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2—b] キノリン—10, 13 (9H, 15H) —ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物に関する。

また、(1S, 9S) —1—アミノ—9—エチル—5—フルオロ—2, 3—ジ

ヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩1重量部に対し15~80重量部である医薬組成物に関する。

さらに、(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩1重量部に対し25~75重量部である医薬組成物に関する。

また、(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物に関する。

さらに、(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1

， 2-b] キノリン-10， 13 (9H， 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩1重量部に対し15～80重量部である医薬組成物に関する。

また、(1S， 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2， 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H， 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3'， 4' : 6， 7] インドリジノ [1， 2-b] キノリン-10， 13 (9H， 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が(9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2， 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H， 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3'， 4' : 6， 7] インドリジノ [1， 2-b] キノリン-10， 13 (9H， 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩1重量部に対し25～75重量部である医薬組成物に関する。

さらに、上記の医薬組成物であって、医薬組成物のpHが弱酸性状態である医薬組成物に関する。

また、上記の医薬組成物であって、医薬組成物のpHが3.5～5.0である医薬組成物に関する。

さらに、上記の医薬組成物であって、医薬組成物のpHが4.0～4.5である医薬組成物に関する。

また、(9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2， 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H， 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3'， 4' : 6， 7] インドリジノ [1， 2-b] キノリン-10， 13 (9H， 15H) -ジオンメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が(9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2， 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H， 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3'， 4' : 6， 7] インドリジノ [1， 2-b] キノリン-10， 13 (9H， 15H) -ジオンメタンスルホン酸塩1重量部に対し25または38重量部であり、pHが4.0～4.5である医薬組成物に関する。

さらに、(1S， 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2， 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H， 12H-ベンゾ [de] ピラノ

[3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンメタンスルホン酸塩 1 重量部に対し 25 または 38 重量部であり、p H が 4. 0 ~ 4. 5 である医薬組成物に関する。

また、上記の医薬組成物を含有する凍結乾燥製剤に関する。

さらに、上記の凍結乾燥製剤を溶解したものである水性製剤に関する。

また、(9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンまたはその塩を含む水溶液を弱酸性状態に調整したものを凍結乾燥処理することにより製造されることを特徴とする上記の凍結乾燥製剤の製造方法に関する。

さらに、以下の工程を含む上記の凍結乾燥製剤の製造方法に関する；

- (1) 糖および/または糖アルコールを水に溶解させた水溶液を作製する工程、
  - (2) (9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンまたはその塩を溶解させる工程、
  - (3) p H 調整物質で弱酸性状態に調整する工程、
- および、

- (4) 滅菌後、バイアルに分注し、凍結乾燥する工程。

また、以下の工程を含む上記の凍結乾燥製剤の製造方法に関する；

- (1) マルトースを水に溶解させた水溶液を作製する工程、
- (2) (1 S, 9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3

’, 4’ : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンメタンスルホン酸塩を溶解させる工程、

(3) pH調整物質でpH3.5~5.0に調整する工程、

および、

(4) 濾過滅菌後、バイアルに分注し、凍結乾燥する工程。

さらに、以下の工程を含む上記の凍結乾燥製剤の製造方法に関する；

(1) マルトースを水に溶解させた水溶液を作製する工程、

(2) (1S, 9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3’, 4’ : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンメタンスルホン酸塩を溶解させる工程、

(3) 塩酸でpH4.0~4.5に調整する工程、

および、

(4) 濾過滅菌後、バイアルに分注し、凍結乾燥する工程。

さらに、上記の医薬組成物、上記の凍結乾燥製剤、または上記の水性製剤を得るための(9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3’, 4’ : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンまたはその塩の使用に関する。

また、上記の医薬組成物、上記の凍結乾燥製剤、または上記の水性製剤を得るための(1S, 9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3’, 4’ : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) - ジオンメタンスルホン酸塩の使用に関する。

本発明の医薬組成物に含まれるカンプトテシン誘導体である化合物Aは、特開平5-59061号公報に記載の方法により合成できる。なお、本明細書において、本発明の医薬組成物に含まれるカンプトテシン誘導体を(9S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3’, 4’ : 6, 7] インドリジノ

[1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたは化合物Aと表した場合、1位アミノ基の立体配置は特に限定されない。本明細書中、上記カンプトテシン誘導体の1位アミノ基の立体配置を限定する場合、1位アミノ基の立体配置がS配置である化合物を、(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたは化合物ASと表す。そして、1位アミノ基の立体配置がR配置である化合物を、(1R, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたは化合物ARと表す。化合物ASおよび化合物ARはともに強い抗腫瘍効果を有するため、同異性体の混合物、あるいは化合物AR単独または化合物AS単独で医薬組成物の成分として用いることができる。化合物ASは化合物ARの約2倍の抗腫瘍効果を有するため、化合物AS単独で用いるのが特に好ましい。化合物A(分子重435)は通常知られた塩を形成してもよく、塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩などを挙げることができる。特に、塩酸塩およびメタンスルホン酸塩が好ましい。さらに水和物等の溶媒和物を形成してもよい。例えば、メタンスルホン酸塩・2水和物が挙げられ、特開平8-337584号に記載の方法により製造できる。

本発明の医薬組成物に含まれる化合物Aまたはその塩は、薬効発現に十分な量であれば良く、投与量としては、体表面積に  $1\text{ m}^2$  につき約  $0.01\text{ mg}$  ~ 約  $10\text{ mg}$ 、好ましくは約  $0.1\text{ mg}$  ~ 約  $6\text{ mg}$  の範囲で投与するのが好ましい。

一般にカンプトテシン誘導体はラクトン環構造を有し、アルカリ性領域では構造中のラクトン環が開環するためその薬効の低下が起起こると考えられている。したがって、ラクトン環を有するカンプトテシン誘導体またはその塩を含有する医薬組成物は、ラクトン環を開環状態で保つ目的で、酸性領域に保持されることが望ましい。一方、化合物Aまたはその塩は、 $\text{pH} 2.0$  以下の強酸性下においては、塩析を起こし、溶解度が著しく低下する。ラクトン環の開環状態の保持およ

びカンプトテシン誘導体の良好な溶解性確保の2つの観点から、本発明の医薬組成物はpH調整物質を配合することにより、pHを弱酸性状態に保持することが好ましい。なお、本明細書において、医薬組成物が水溶液である場合、弱酸性状態とはpHが約3～6であることを意味し、かつ、医薬組成物が凍結乾燥剤である場合、水で溶解した水溶液のpHが約3～6であることを意味する。

pH調整物質は、本発明の医薬組成物が弱酸性状態に保持できるものであれば特に限定されないが、たとえば、酸性物質および／または塩基性物質が挙げられる。酸性物質としては、塩酸、酢酸、酢酸ナトリウム、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、リン酸、リン酸1水素ナトリウム、リン酸2水素ナトリウム、クエン酸およびクエン酸ナトリウム等を挙げることができ、1種または2種以上を組み合わせる用いることができる。このうち、塩酸を用いるのが好ましい。塩基性物質としては、水酸化ナトリウム、グリシン、塩化アンモニウムおよびトリエタノールアミン等を挙げることができ、1種または2種以上を組み合わせる用いることができる。このうち、水酸化ナトリウムを用いるのが好ましい。

pH調整物質の配合量は、カンプトテシン誘導体またはその塩のラクトン環が開環状態に保たれ、かつ、カンプトテシン誘導体またはその塩の溶解度が、本医薬組成物の投薬時薬液濃度として0.7mg/ml以上、好ましくは1mg/ml以上確保される量であればよい。具体的には、医薬組成物のpHが弱酸性に保持される量であればよく、好ましくはpH3.5～5.0に保持される量、特に好ましくはpH4.0～4.5に保持される量であればよい。

また、本発明の医薬組成物にはカンプトテシン誘導体またはその塩の安定性を向上させる目的で、さらに、糖および／または糖アルコールを配合することが好ましい。例としては、マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオース等を挙げることができ、これらは、1種または2種以上を組み合わせる用いることができる。これらのうち、マルトースを用いるのが好ましい。また、糖および／または糖アルコールの配合量は、カンプトテシン誘導体またはその塩、さらにこれらの水和物などが形成される場合はその溶媒和物1重量部に対して、15～80重

量部があればよく、25～75重量部が好ましく、25重量部または38重量部が特に好ましい。

医療用として提供可能な製剤としては、通常の保存条件下において、薬剤含量が製剤調製時の80重量%以上、好ましくは90重量%以上に保持されることが望ましい。また、分解物等の不純物は、製剤調製時の3.5重量%以下、さらに好ましくは1重量%以下に保持されることが望ましい。

化合物Aまたはその塩は、熱および光に対し極めて不安定であり、熱曝露および光曝露を行うと、酸化分解によると思われる外観変化、不溶物発生、含量低下等が認められる。したがって、本発明の医薬組成物には、オーバークル滅菌等の加熱を伴う滅菌法は適さない。実質的に滅菌された状態を得るためには、無菌条件下で医薬組成物を調製する方法、濾過滅菌処理した医薬組成物溶液を凍結乾燥製剤とする方法等を適用するとよい。特に、凍結乾燥製剤とする方法は好ましい。また、保存には、遮光性のある容器を用いるとよい。例えば、褐色バイアルなどが挙げられる。

また、本発明の医薬組成物は、単にカンプトテシン誘導体またはその塩等、pH調整物質、必要に応じて糖および/または糖アルコールの混合物であってもよく、その他、水性製剤、凍結乾燥製剤等の自体公知の製剤の形態をとってもよい。水性製剤の例としては、医薬組成物を濾過滅菌処理した水性注射剤、凍結乾燥製剤とした医薬組成物を溶解して水性注射剤とする場合などが挙げられる。凍結乾燥製剤の製造方法は特に限定されず、自体公知の方法を用いればよい。

以下に、実施例等を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにのみ限定されるものではない。なお、実施例に示す実験に用いた化合物ASまたはその塩は、化合物ARまたはその塩を0.3重量%程度含有する。化合物ARまたはその塩、および、化合物Aまたはその塩の分解物を合わせ、以下、実施例において「総類縁物質」と称した。また、総類縁物質の濃度は、化合物ASのフリー体換算濃度で表示した。

発明を実施するための最良の形態

(実施例1) 凍結乾燥カンプトテシン誘導体(化合物AS塩酸塩)の安定性



化合物AS塩酸塩（分子量：472）1mg/mlの水溶液（a）、4重量%濃度のマンニトールを含む化合物AS塩酸塩1mg/ml溶液（重量比 化合物AS塩酸塩：マンニトール=1：40）（b）および8重量%濃度のマルトースを含む化合物AS塩酸塩1mg/ml溶液（重量比 化合物AS塩酸塩：マルトース=1：80）（c）をそれぞれ凍結乾燥後、熱および光曝露を行い、含量変化を比較した。容器は無色バイアルを使用した。

この結果、糖あるいは糖アルコールを加えることにより、化合物ASの安定性が高まることが明らかとなり、特にマルトースを加えた場合、顕著な安定性が認められた（表1）。

表1 化合物AS塩酸塩凍結乾燥状態の安定性

凍結乾燥品 保存条件	a 化合物ASの 対開始時重量%	b 化合物ASの 対開始時重量%	c 化合物ASの 対開始時重量%
40℃、湿度75% 、1ヶ月	91.4	101.9	104.0
60℃、2週間	83.4	104.2	101.8
60万LUX・h	44.3	65.6	97.2

（実施例2）凍結乾燥カンプトデシン誘導体（化合物ASメタンスルホン酸塩）の安定性

化合物ASメタンスルホン酸塩（以後、実施例に使用した化合物ASメタンスルホン酸塩は2水和物である。分子量：568）水溶液（フリー体換算濃度1.5mg/ml）にマンニトール（a）（重量比 化合物ASメタンスルホン酸塩：マンニトール=1：25）、マルトース（b）（重量比 化合物ASメタンスルホン酸塩：マルトース=1：25）あるいはラクトース（c）（重量比 化合物ASメタンスルホン酸塩：ラクトース=1：25）を50mg/ml濃度になるように加え、さらに塩酸を加えてpHを3.5付近に調整した。それぞれの溶液を凍結乾燥後、熱および光曝露を行い、総類縁物質の生成量を測定した。容器

は無色バイアルを使用した。

この結果、マルトースあるいはラクトースを加えた場合、マンニトールを加えた場合よりも総類縁物質生成の抑制効果が高まることが明らかになった（表2）。

表2 化合物ASメタンスルホン酸塩凍結乾燥状態の安定性

凍結乾燥品 保存条件	a (マンニトール) 総類縁物質重量%	b (マルトース) 総類縁物質重量%	c (ラクトース) 総類縁物質重量%
開始時	0.43	0.45	0.40
60℃、2週間	1.12	0.68	0.48
60万LUX・h	2.54	0.95	1.03

（実施例3）凍結乾燥カンプトテシン誘導体（化合物ASメタンスルホン酸塩）の安定性（酸性物質添加の影響）

化合物ASメタンスルホン酸塩水溶液（フリー体換算濃度1.0mg/ml）にマルトース（重量比 化合物ASメタンスルホン酸塩：マルトース＝1：38）を50mg/ml濃度になるように加えて、塩酸（a）、アスコルビン酸ナトリウム（b）あるいは酢酸ナトリウム（c）を加えることにより、pHを4.0に調整した。それぞれの溶液を凍結乾燥後、熱震盪を行い、総類縁物質の生成量を測定した。容器は褐色バイアルを使用した。

この結果、塩酸を加えた場合、他の酸性物質を加えた場合よりも総類縁物質生成の抑制効果が高まることが明らかになった（表3）。

表3. 化合物A Sメタンスルホン酸塩凍結乾燥状態の安定性に及ぼす酸性物質の影響

凍結乾燥品 保存条件	a (塩酸) 総類縁物質重量%	b (アスコルビン 酸ナトリウム) 総類縁物質重量%	c (酢酸ナトリウム) 総類縁物質重量%
	開始時	開始時	開始時
開始時	0.4	0.4	0.4
60℃、2週間	0.5	2.6	11.4

(実施例4) 凍結乾燥カンプトテシン誘導体 (化合物A Sメタンスルホン酸塩) の安定性 (マルトース添加量の影響)

化合物A Sメタンスルホン酸塩水溶液 (フリー体換算濃度  $1.0 \text{ mg/ml}$ ) にマルトースを  $50 \text{ mg/ml}$  濃度 (重量比 化合物A Sメタンスルホン酸塩 : マルトース = 1 : 38) あるいは  $100 \text{ mg/ml}$  濃度 (重量比 化合物A Sメタンスルホン酸塩 : マルトース = 1 : 77) になるように加え、さらに塩酸で pH を 4.0 に調整した。それぞれの溶液を凍結乾燥後、熱曝露を行い、総類縁物質の生成量を測定した。容器は褐色バイアルを使用した。

この結果、マルトースの配合比率の違いが総類縁物質生成に影響を及ぼすことが明らかになった (表4)。

表4. 化合物A Sメタンスルホン酸塩凍結乾燥状態の安定性に及ぼすマルトース添加量の影響

凍結乾燥品 保存条件	マルトース50mg /ml 総類縁物質重量%	マルトース100mg /ml 総類縁物質重量%
開始時	0.34	0.50
40℃、湿度75%、 1ヶ月	0.52	1.36
50℃、1ヶ月	0.80	2.24

(実施例5) 凍結乾燥カンプトテシン誘導体(化合物A Sメタンスルホン酸塩)の安定性(pHの影響)

化合物A Sメタンスルホン酸塩水溶液(フリー体換算濃度1.0mg/ml)にマルトースを100mg/ml濃度(重量比 化合物A Sメタンスルホン酸塩:マルトース=1:77)になるように加え、さらに塩酸を加えて、pHを3.5、4.0あるいは4.5に調整した。それぞれの溶液を凍結乾燥後、熱曝露を行い、総類縁物質の生成量を測定した。容器は褐色バイアルを使用した。

この結果、本実験条件の中ではpH4.5付近に調整した場合が最も総類縁物質生成の抑制効果が高まることが明らかになった(表5)。

表5. 化合物ASメタンスルホン酸塩凍結乾燥状態の安定性に及ぼすpHの影響

凍結乾燥品 保存条件	pH3.5 総類縁物質重量%	pH4.0 総類縁物質重量%	pH4.5 総類縁物質重量%
開始時	0.72	0.50	0.40
40℃、湿度75%、 1ヶ月	3.12	1.36	0.51
60℃、2週間	7.52	3.13	0.75

(実施例6) 凍結乾燥カンプトテシン誘導体(化合物ASメタンスルホン酸塩)の安定性(pHの影響)

化合物ASメタンスルホン酸塩水溶液(フリー体換算濃度1.0mg/ml)にマルトースを50mg/ml濃度(重量比 化合物ASメタンスルホン酸塩:マルトース=1:38)になるように加え、さらに塩酸を加えて、pHを2.5、3.0、3.5あるいは4.0に調整した。それぞれの溶液を凍結乾燥後、熱曝露を行い、総類縁物質の生成量を測定した。容器は無色バイアルを使用した。

この結果、本実験条件の中ではpH4.0付近に調整した場合が最も総類縁物質生成の抑制効果が高まることが明らかになった(表6)。

表6. 化合物ASメタンスルホン酸塩凍結乾燥状態の安定性に及ぼすpHの影響

凍結乾燥品 保存条件	pH2.5 総類縁物質 重量%	pH3.0 総類縁物質 重量%	pH3.5 総類縁物質 重量%	pH4.0 総類縁物質 重量%
開始時	1.05	0.42	0.27	0.23
60℃、2週間	21.43	10.64	5.07	1.83

(実施例 7) 凍結乾燥カンプトテシン誘導体 (化合物 AS メタンスルホン酸塩) の凍結乾燥処理による pH の変動

化合物 AS メタンスルホン酸塩を含む医薬組成物を表中に示す処方 (重量比は化合物 AS メタンスルホン酸塩 : マルトース = 1 : 19 あるいは 1 : 38 である) および製造スケールにより製造し、凍結乾燥前の溶液の pH および凍結乾燥後製剤を凍結乾燥前の溶液と同濃度になるように水を加えて溶解した後の pH を測定した。この結果、凍結乾燥操作により、ほとんど pH 変化がないことが明らかになった。

表 7. 化合物 AS メタンスルホン酸塩の凍結乾燥処理による pH の変動

製造スケール	処方	凍結乾燥前 pH	凍結乾燥後 pH
28.0 L	化合物 AS 2mg マルトース 50mg 塩酸 適量 水 全量 1ml	3.67	3.83
28.0 L	化合物 AS 2mg マルトース 50mg 塩酸 適量 水 全量 1ml	3.73	4.00
90.0 L	化合物 AS 2mg マルトース 100mg 塩酸 適量 水 全量 2ml	3.85	3.97

(実施例 8) 凍結乾燥カンプトテシン誘導体 (化合物 AS メタンスルホン酸塩) の安定性 (長期安定性)

1.4kg のマルトースと 73g の化合物 AS メタンスルホン酸塩 (フリー体として 56g) を 22L の水に溶解した (重量比 化合物 AS メタンスルホン酸塩 : マルトース = 1 : 19)。適量の塩酸を加えて、この水溶液の pH を 3.5 ~ 3.9 の範囲に調整し、さらに水を加えて 28L にメスアップし、濾過滅菌後

、バイアルに分注した。凍結乾燥後、5℃または25℃、湿度60%の条件で保存し、凍結乾燥前の溶液と同濃度になるように水を加えて溶解した後のpHを測定した。また、総類縁物質の生成量を測定した。容器は無色バイアルを使用した。

この結果、凍結乾燥後のpHは、実験誤差も含め各保存条件下でpH3.7～4.6の変動があった(表8)。

総類縁物質生成は37ヶ月まで総類縁物質重量%で0.33%以下であり、化合物ASメタンスルホン酸塩凍結乾燥剤の長期安定性が確認された(表8)。

表8. 化合物ASメタンスルホン酸塩凍結乾燥状態の長期安定性

凍結乾燥品 保存条件 保存期間	5℃		25℃、湿度60%	
	総類縁物質重量 %	pH	総類縁物質重量 %	pH
開始時	0.33	3.8	0.33	3.8
1ヶ月	0.32	3.9	0.33	3.9
3ヶ月	0.33	3.9	0.33	3.9
6ヶ月	0.33	3.7	0.33	3.7
9ヶ月	0.33	4.0	0.33	4.0
12ヶ月	0.33	3.9	0.33	4.0
24ヶ月	0.33	4.1	0.33	4.3
30ヶ月	0.33	4.6	—	—
37ヶ月	0.32	3.7	0.33	3.9

—：未実施

#### 産業上の利用可能性

以上のように、本発明の医薬組成物は、安定性・溶解性に優れたカンプトデシン誘導体の製剤として用いることができる。

## 請求の範囲

1. (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩およびpH調整物質を含有する医薬組成物。

2. (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩およびpH調整物質を含有する医薬組成物。

3. (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、pH調整物質および下記の群より選ばれる1種または2種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物。

マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオース。

4. (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、pH調整物質および下記の群より選ばれる1種または2種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物。

マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオース。

5. 請求項3または4に記載の医薬組成物であって、糖および/または糖アルコールの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ



[3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) -ジオンまたはその塩 1 重量部に対し 15~80 重量部である医薬組成物。

6. 請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物であって、糖および/または糖アルコールの配合量が (9 S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) -ジオンまたはその塩 1 重量部に対し 25~75 重量部である医薬組成物。

7. pH 調整物質が塩酸である請求項 1~6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

8. (9 S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物。

9. (1 S, 9 S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物。

10. 請求項 8 または 9 に記載の医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9 S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) -ジオンまたはその塩 1 重量部に対し 15~80 重量部である医薬組成物。

11. 請求項 8 または 9 に記載の医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9 S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) -ジオンまたはその塩 1 重量部に対し 25~75 重量部である医薬組成物。

12. (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H)-ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物。

13. (1S,9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H)-ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物。

14. 請求項12または13に記載の医薬組成物であって、マルトースの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H)-ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩1重量部に対し15~80重量部である医薬組成物。

15. 請求項12または13に記載の医薬組成物であって、マルトースの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4':6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H)-ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩1重量部に対し25~75重量部である医薬組成物。

16. 請求項1~15のいずれか1項に記載の医薬組成物であって、医薬組成物のpHが弱酸性状態である医薬組成物。

17. 請求項1~15のいずれか1項に記載の医薬組成物であって、医薬組成物のpHが3.5~5.0である医薬組成物。

18. 請求項1~15のいずれか1項に記載の医薬組成物であって、医薬組成物のpHが4.0~4.5である医薬組成物。

19. (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ

－9－ヒドロキシ－4－メチル－1H, 12H－ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン－10, 13 (9H, 15H)－ジオンメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S)－1－アミノ－9－エチル－5－フルオロ－2, 3－ジヒドロ－9－ヒドロキシ－4－メチル－1H, 12H－ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン－10, 13 (9H, 15H)－ジオンメタンスルホン酸塩1重量部に対し25または38重量部であり、pHが4.0～4.5である医薬組成物。

20. (1S, 9S)－1－アミノ－9－エチル－5－フルオロ－2, 3－ジヒドロ－9－ヒドロキシ－4－メチル－1H, 12H－ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン－10, 13 (9H, 15H)－ジオンメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が (9S)－1－アミノ－9－エチル－5－フルオロ－2, 3－ジヒドロ－9－ヒドロキシ－4－メチル－1H, 12H－ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン－10, 13 (9H, 15H)－ジオンメタンスルホン酸塩1重量部に対し25または38重量部であり、pHが4.0～4.5である医薬組成物。

21. 請求項1～20のいずれか1項に記載の医薬組成物を含有する凍結乾燥製剤。

22. 請求項21に記載の凍結乾燥製剤を溶解したものである水性製剤。

23. (9S)－1－アミノ－9－エチル－5－フルオロ－2, 3－ジヒドロ－9－ヒドロキシ－4－メチル－1H, 12H－ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン－10, 13 (9H, 15H)－ジオンまたはその塩を含む水溶液を弱酸性状態に調整したものを凍結乾燥処理することにより製造されることを特徴とする請求項21に記載の凍結乾燥製剤の製造方法。

24. 以下の工程を含む請求項23記載の製造方法；

- (1) 糖および／または糖アルコールを水に溶解させた水溶液を作製する工程、
- (2) (9S)－1－アミノ－9－エチル－5－フルオロ－2, 3－ジヒドロ－

9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩を溶解させる工程、

(3) pH調整物質で弱酸性状態に調整する工程、

および、

(4) 濾過滅菌後、バイアルに分注し、凍結乾燥する工程。

25. 以下の工程を含む請求項23または24に記載の製造方法；

(1) マルトースを水に溶解させた水溶液を作製する工程、

(2) (1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンメタンスルホン酸塩を溶解させる工程、

(3) pH調整物質でpH3.5~5.0に調整する工程、

および、

(4) 濾過滅菌後、バイアルに分注し、凍結乾燥する工程。

26. 請求項1~20のいずれか1項に記載の医薬組成物、請求項21に記載の凍結乾燥製剤、または請求項22に記載の水性製剤を得るための(9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩の使用。

27. 請求項1~20のいずれか1項に記載の医薬組成物、請求項21に記載の凍結乾燥製剤、または請求項22に記載の水性製剤を得るための(1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンメタンスルホン酸塩の使用。

## 補正書の請求の範囲

【2001年6月8日（08.08.01）国際事務局受理：出願当初の請求の範囲2-27は新しい請求の範囲2-35に置き換えられた；他の請求の範囲は変更なし。（9頁）】

1. (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4' : 6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオンまたはその塩およびpH調整物質を含有する医薬組成物。

2. (補正後) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4' : 6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオンまたはその塩、pH調整物質および下記の群より選ばれる1種または2種以上の糖および／または糖アルコールを含有する医薬組成物。

マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトトリオース。

3. (補正後) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4' : 6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオンまたはその塩、pH調整物質および下記の群より選ばれる1種または2種以上の糖および／または糖アルコールを含有し、糖および／または糖アルコールの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ [3',4' : 6,7] インドリジノ [1,2-b] キノリン-10,13 (9H,15H) -ジオンまたはその塩1重量部に対し15~80重量部である医薬組成物。

マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトトリオース。

4. (補正後) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ [de] ピラノ

[3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンまたはその塩、pH調整物質および下記の群より選ばれる1種または2種以上の糖および/または糖アルコールを含有し、糖および/または糖アルコールの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンまたはその塩1重量部に対し25~75重量部である医薬組成物。

マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトトリオース。

5. (補正後) (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンまたはその塩およびpH調整物質を含有する医薬組成物。

6. (補正後) (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンまたはその塩、pH調整物質および下記の群より選ばれる1種または2種以上の糖および/または糖アルコールを含有する医薬組成物。

マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトトリオース。

7. (補正後) (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオンまたはその塩、pH調整物質および下記の群より選

ばれる1種または2種以上の糖および／または糖アルコールを含有し、糖および／または糖アルコールの配合量が(1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩1重量部に対し15～80重量部である医薬組成物。

マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオース。

8. (補正後) (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、pH調整物質および下記の群より選ばれる1種または2種以上の糖および／または糖アルコールを含有し、糖および／または糖アルコールの配合量が(1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩1重量部に対し25～75重量部である医薬組成物。

マルトース、グルコース、ラクトース、サッカロース、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、シュクロース、セルビオース、ラフィノースおよびマルトリオース。

9. (補正後) pH調整物質が塩酸である請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10. (補正後) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物。

補正された用紙(条約第19条)

11. (補正後) (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有し、マルトースの配合量が (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩1重量部に対し15~80重量部である医薬組成物。

12. (補正後) (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有し、マルトースの配合量が (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩1重量部に対し25~75重量部である医薬組成物。

13. (補正後) (1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物。

14. (補正後) (1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有し、マルトースの配合量が (1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [d



e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩 1重量部に対し 15~80重量部である医薬組成物。

15. (補正後) (1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩、塩酸およびマルトースを含有し、マルトースの配合量が (1S, 9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオンまたはその塩 1重量部に対し 25~75重量部である医薬組成物。

16. (補正後) (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物。

17. (補正後) (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有し、マルトースの配合量が (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H) -ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩 1重量部に対し 15~80重量部である医薬組成物。

18. (補正後) (9S) -1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (

9 H, 15 H) - ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有し、マルトースの配合量が (9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩 1 重量部に対し 25~75 重量部である医薬組成物。

19. (補正後) (1 S, 9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物。

20. (補正後) (1 S, 9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有し、マルトースの配合量が (1 S, 9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩 1 重量部に対し 15~80 重量部である医薬組成物。

21. (補正後) (1 S, 9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有し、マルトースの配合量が (1 S, 9 S) - 1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1 H, 12 H-ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9 H, 15 H) - ジオン塩酸塩またはメタンスルホン酸塩 1 重量部に対し 25~75 重量部である医薬組成物。

22. (補正後) 医薬組成物のpHが弱酸性状態である請求項1~21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

23. (補正後) 医薬組成物のpHが3.5~5.0である請求項1~21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

24. (補正後) 医薬組成物のpHが4.0~4.5である請求項1~21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

25. (補正後) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンメタンスルホン酸塩1重量部に対し25または38重量部であり、pHが4.0~4.5である医薬組成物。

26. (補正後) (1S,9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンメタンスルホン酸塩、塩酸およびマルトースを含有する医薬組成物であって、マルトースの配合量が(1S,9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンメタンスルホン酸塩1重量部に対し25または38重量部であり、pHが4.0~4.5である医薬組成物。

27. (補正後) 請求項1~26のいずれか1項に記載の医薬組成物を含有する凍結乾燥剤。

28. (補正後) 請求項27に記載の凍結乾燥剤を溶解したものである水性製剤。

29. (補正後) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H)-ジオンまたはその塩を含む水溶液を弱酸性状態に調整したものを凍結乾燥処理することにより製造されることを特徴とする請求項27に記載の凍結乾燥剤の製造方法。

30. (補正後) (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H)-ジオンまたはその塩を含む水溶液を弱酸性状態に調整したものを凍結乾燥処理することにより製造されることを特徴とする請求項27に記載の凍結乾燥剤の製造方法。

31. (補正後) 以下の工程を含む請求項29または30に記載の製造方法;  
 (1) 糖および/または糖アルコールを水に溶解させた水溶液を作製する工程、  
 (2) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H)-ジオンまたはその塩を溶解させる工程、  
 (3) pH調整物質で弱酸性状態に調整する工程、  
 および、  
 (4) 濾過滅菌後、バイアルに分注し、凍結乾燥する工程。

32. (補正後) 以下の工程を含む請求項29または30に記載の製造方法;  
 (1) 糖および/または糖アルコールを水に溶解させた水溶液を作製する工程、  
 (2) (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H)-ジオンまたはその塩を溶解させる工程、  
 (3) pH調整物質で弱酸性状態に調整する工程、  
 および、

補正された用紙(条約第19条)

(4) 濾過滅菌後、バイアルに分注し、凍結乾燥する工程。

33. (補正後) 以下の工程を含む請求項29～32のいずれか1項に記載の製造方法；

(1) マルトースを水に溶解させた水溶液を作製する工程、

(2) (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H)-ジオンメタンスルホン酸塩を溶解させる工程、

(3) pH調整物質でpH3.5～5.0に調整する工程、

および、

(4) 濾過滅菌後、バイアルに分注し、凍結乾燥する工程。

34. (補正後) 請求項1～26のいずれか1項に記載の医薬組成物、請求項27に記載の凍結乾燥製剤、または請求項28に記載の水性製剤を得るための (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H)-ジオンまたはその塩の使用。

35. (補正後) 請求項1～26のいずれか1項に記載の医薬組成物、請求項27に記載の凍結乾燥製剤、または請求項28に記載の水性製剤を得るための (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13 (9H, 15H)-ジオンメタンスルホン酸塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02982

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/4745, 47/04, 47/26, 9/19 // A61P35/00, C07D491/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/4745, 47/04, 47/26, 9/19 // A61P35/00, C07D491/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BP, 737686, A1 (Daiichi Seiyaku Co.), 16 October, 1956 (16.10.96) & JP, 9-337584, A	1-27
X	JP, 2000-44667, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February, 2000 (15.02.00), especially, page 5, right column; Par. No. [0027]; working example 1 (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, Ohio, USA), AN.132:161239	1-27
A	BP, 495432, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co.), 22 July, 1992 (22.07.92) & JP, 5-59061, A & US, 5637770, A & US, 5658920, A & US, 5770605, A & US, 5834476, A	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "B" earlier document, but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents; such combinations being obvious to a person skilled in the art  
 "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
31 May, 2001 (31.05.01)Date of mailing of the international search report  
12 June, 2001 (12.06.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/02932

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>1</sup> A61K31/4745, 47/04, 47/26, 9/19 // A61P35/00, C07D491/22

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>1</sup> A61K31/4745, 47/04, 47/26, 9/19 // A61P35/00, C07D491/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 737686, A1 (DAIICHI SEIYAKU CO) 16. 10月. 1996 (16. 10. 96) & JP, 5-337584, A	1-27
X	JP, 2000-44567, A (第一製薬株式会社) 15. 2月. 2000 (15. 02. 00), 特に、第5頁右欄【0027】実施例1 (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 132:161239	1-27

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に拠る発明を提示する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 公報による開示、使用、展示等に及ぼす文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先権日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は発明の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 05. 01

国際調査報告の発日

12.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

4C 9455

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 495432, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co.) 22. 7月. 1992 (22. 07. 92) & JP, 5-59061, A & US, 5637770, A & US, 5658920, A & US, 5770605, A & US, 5834476, A	1-27